



Risk Factors for Coronary Artery Disease

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner Arter Hastalığı / Coronary Artery Disease

Barış Buğan¹, Turgay Çelik²

¹Malatya Asker Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, Malatya,

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji A.D. Ankara, Türkiye

Özet

Aterosklerotik koroner arter hastalığı tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Koroner arter hastalığı risk faktörleri ilk olarak 1960'ların erken dönemlerinde Framingham Kalp Çalışmasının bulguları ile belirlenmiştir. Bu faktörlerin anlaşılması, bir klinisyen için kardiyovasküler morbiditelerin ve mortalitenin önlenmesinde önemlidir. Bu derlemede, koroner arter hastalığı risk faktörlerini özetledik.

Anahtar Kelimeler

Ateroskleroz; Koroner Arter Hastalığı; Morbidite; Mortalite; Risk Faktörü

Abstract

Atherosclerotic coronary artery disease is a major cause of morbidity and mortality in all over the world. Risk factors of coronary artery disease were first determined with findings of the Framingham Heart Study in the early 1960s. The understanding of these factors is critical for a clinician to prevent cardiovascular morbidities and mortality. In this review, we summarised the risk factors of the coronary artery disease.

Keywords

Atherosclerosis; Coronary Artery Disease; Morbidity; Mortality; Risk Factor

DOI: 10.4328/JCAM.1304

Received: 23.09.2012 Accepted: 08.11.2012 Printed: 01.03.2014

J Clin Anal Med 2014;5(2): 159-63

Corresponding Author: Barış Buğan, Malatya Asker Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, 44100, Malatya, Türkiye.

T.: +905323476096 F.: +90 4223362043 E-Mail: bbugan@hotmail.com

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir ve prevalansı giderek artmaktadır. Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde KAH mortalitesinde düşme olmasına karşın, bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır [1, 2]. Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler ve tıp alanındaki teknolojik gelişmeler bu epidemiyolojik değişimine yol açmıştır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması'na göre ise ülkemizde yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli ölümün yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir [3].

Aterosklerozu başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak bu geleneksel risk faktörleri iskeletik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Bu durum geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin (homosistein, lipoprotein a (Lp a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımındaki antioksidan düşüklüğü, v.b.) veya genetik mutasyonların önemini ön plana çıkarmıştır.

Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere, bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır [4]. Genellikle çocukluk çağlarında yağlı çizgilenmelerin oluşmasıyla başlar ve klinik bulgularını orta ve ileri yaşlarda gösterir. Ateroskleroz, intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kolajen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda serbest kolesterol ve kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize, kronik ilerleyici bir süreçtir ve endotel disfonksiyonu (ED) ile yakından ilişkilidir [4-6]. Ateroskleroz süreci ile oluşan her bir plaqın içeriği değişkenlik gösterir. Bu da lezyonların heterojenik yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Coğunuyla intima tabakası etkilenirken, medya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenmektedir [7]. Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar, ya darlıklara neden olarak ya da plakların yırtılması, fissürü veya erozyonuna bağlı gelişen aterotromboz ile klinik bulgu verirler.

Normal Endotel Yapısı ve Fonksiyonları

Endotel, tüm damar düz kaslarında bulunan ve damar duvarını kaplayan ince bir epitel tabakasıdır. Endotel vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yüreyebilmesinde temel rol oynayan, vücuttan en büyük endokrin organ olup, toplam endotel hücre sayısı 1 trilyon civarındadır ve yaklaşık 1800 gr ağırlığındadır [8]. Normal endotel kan akımına karşı hem tromborezistan bir yüzey görevi görürken, hem de morfolojik yapısı ve stratejik anatomik pozisyonu dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolasımının komponentleri arasında (trombosit, monosit, enzimler, hormonlar v.b) selektif geçirgen bir bariyer olarak görev alır. Bunun için endotel hücrelerinin lüminal yüzeyi adheziv olmayan bir yapıda olmalıdır. Bu görevin yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlenmesi, koagülasyon, lökosit migrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonun inhibisyonu ve stimulasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynadığı bilinmektedir [9].

Vasküler tonusun sağlanması birçok vazodilatör ve vazokonstriktör maddenin salınmasıyla düzenlenir. Endotelden salınan major vazodilatör madde nitrik oksittir (NO). NO bilinen en güçlü vazodilatörlerden biri ve periferik vasküler direncin önemli denetleyicisidir. Diğer endotel kaynaklı vazodilatörler; prostasiklin ve bradikininidir. Endotel bilinen en güçlü vazokonstriktör olan, endotelin ve angiotensin II (AT II) gibi maddeleri de üretir. Endotel, salgıladığı bu vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler dışında, damar içerisindeki akım hızı ve basıncı yani vasküler tonusu iyon kanallarıyla da düzenlemektedir. Akım hızındaki artış (duvar stresi) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz enzimini aktive eder ve endotel hücrelerinden NO sentezini uyarır [10].

Endotel Disfonksiyonu

ED, endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca ED'de hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve antikoagulan özellik de kaybolmaktadır. Bunun sonucunda lökosit, trombosit ve çeşitli düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkide anormallikler meydana gelmektedir [11]. ED'de ilk görülen NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk KAH, hipertansiyon (HT), kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite gibi kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlamakta ve aterosklerozu hızlandırmaktadır [12].

Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipid bozuklukları, HT, diyabetes mellitus ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörler ve Lp a, homosistein, trombotik ve inflamatuar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır [13, 14].

Yaş ve Cinsiyet

Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için en güçlü bağımsız risk belirteci yaştır. Erkekler arasında her bir dekad ile risk artışı gözlenir. Premenapoza dönemindeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenapoza dönemde ise risk kadınlar için artmaka fakat yaş grupları arasında değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır [14].

Sigara

Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını artırır ve miyokard oksijen sunumunu azaltır. Bunun yanında aterotromboz üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca hemostatik ve inflamatuar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artmasına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 ve kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH'a bağlı olaylarda düşüş gözlenir [15].

Lipidlerin Rolü

Yapılan büyük çalışmalar, total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) plazma seviyelerindeki artışın atheroskleroz ile ilişkili olduğunu ve eğer bu artmış seviyeler düşürülürse atherosklerozun azaltıldığını göstermiştir. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. LDL arteriyel endotele infiltre olarak intima tabakasına geçmektedir. Burada oksidatif modifikasiyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açmaktadır. Okside LDL'yi fagositoz ile alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek sürecin devamına katkıda bulunmaktadır. Küçük yoğun LDL partiküller en aterojenik gruptur. Trigliseridden (TG) zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçmekte, inflamatuar süreci artırmakta ve düz kas hücre proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açmaktadır [14, 16]. Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL'lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir [17]. Peroksizom proliferatör aktive reseptör α (PPAR-α) agonizması yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) sentezini artırmaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandıracak plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir [18].

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, diabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırın bir grup faktörün kombinasyonu olarak tanımlanır. Tablo 1'de yer alan faktörlerden en az üçünün saptanması metabolik sendrom tanısı için yeterlidir. Yapılan çalışmalarla metabolik sendrom varlığında MI riskinin en az 2 kat arttığı gösterilmiştir [14]. Metabolik sendromun tüm faktörleri üzerine en güçlü etki, hayat tarzı değişikliği ile sağlanabilir. Bu nedenle kiloyu azaltıp, fiziksel aktiviteyi artırmak tedavinin temelini oluşturmalarıdır [19].

Diyabet ve İnsülin Direnci

Birçok klinik çalışma, atheroskleroz oluşumu ve AKS gelişiminde bir risk faktörü olarak diyabetin önemli bir yer aldığı göstermiştir. Diyabette sürekli hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. İnsülin direnci, belirgin diyabet olmadan önce bile başı başına atheroskleroz'a belirgin katkı sağlamaktadır. Adipoz doku ise insülin duyarlığını bozan ve sistemik inflamatuar yanıtla yol açan sitokinleri salgılmaktadır. Diyabet hastaları diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmuştur [14, 20].

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Santral obezite (bel çevresi)	Erkeklerde > 102 cm Kadınlarda > 88 cm
Artmış plazma TG seviyesi	>150 mg/dL
Düşük plazma HDL seviyesi	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadınlarda < 50 mg/dL
Yüksek kan basıncı	Sistolik kan basıncı > 130 mmHg ve/veya Diyastolik kan basıncı > 85 mmHg veya Tedavi altında daha önce tanı almış hipertansif hasta
Artmış plazma glukoz seviyesi*	Bozulmuş açlık glisemisi > 110 mg/dL veya Bozulmuş açlık glisemisi, yeni revizyon yapılan versiyonda > 100 mg/dL olarak kullanılmaktadır [14]. Tedavi altında daha önce tanı almış diabetik hasta

*Bozulmuş açlık glisemisi, yeni revizyon yapılan versiyonda > 100 mg/dL olarak kullanılmaktadır [14]. Tedavi altında daha önce tanı almış diabetik hasta

Hipertansiyon

HT sadece KAH için değil aynı zamanda kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, inme ve böbrek yetersizliği için de çok önemli bir risk faktördür. Bütün atherosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak atheroskleroz patogenezinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarla kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığını görülmüştür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir [14, 19].

Aile Hikayesi ve Koroner Arter Hastalığı İçin Genetik Değerlendirme

Bilinen tüm risk faktörleri değerlendirildiğinde, aile hikayesi KAH gelişimi için atherosklerozun her basamağında önemli bir bağımsız risk faktördür [14]. Genetik faktörlerin KAH'a yol açmasına dair önemli kanıtlar vardır. Genetik etkiye bağlı gelişen KAH genellikle poligeniktir ve sadece çok az bir hasta grubunda tek gen mutasyonları gözlenir. Lipid ve apolipoprotein metabolizması, inflamatuar cevap, endotel fonksiyonları, platelet fonksiyonları, tromboz, fibrinoliz, homosistein metabolizması, insülin sensitivitesi ve kan basıncı regülasyonunu içeren birçok biyokimyasal süreç, atheroskleroz oluşumu ve ilerleyişinde etkin rol oynar. Bu biyokimyasal olayların her birinde, birçok gen tarafından kodlanan enzimler, reseptörler ve ligandlar gibi bileşenler yer almaktadır. Tabii ki bu bileşenlerin çevresel veya genetik olarak etkilenmesi hastalık sürecini de etkilemektedir. İkizler ve epidemiyolojik çalışmalarla dayanan kanıtlar, atherosklerotik kalp hastalığı ve AKS gelişimi için genetik bir temel olduğunu öne sürmektedir. Günümüzde, birçok sorumlu genin güçlü kardiyovasküler risk faktörü olarak etki ettiği, genellikle olgu-kontrol çalışmalarında gösterilmiş olsa da çok azının net olarak ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [21, 22].

Aile hikayesinin irdelenmesi KAH için genetik şüpheyi ortaya koymada en önemli yöntemdir. Aile hikayesi sadece genetik şüpheyi değil aynı zamanda genetik, çevresel, kültürel ve davranışsal faktörler arasındaki ilişkiyi de yansıtır. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarında 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, o kişide atheroskleroz gelişim riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH olan bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır [21]. Aynı zamanda erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın akraba sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar [21, 23].

Bu nedenle geleneksel risk faktörleri ile birlikte aile hikayesi de sorgulanarak risk derecelendirilmesi yapılmalıdır. Asemptomatik bireyler bu değerlendirme ile yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayırlırlar. Risk derecesi belirlendikten sonra terapötik hayatı tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler koruyucu tedavi bireysel olarak belirlenmelidir. Özellikle yüksek risk grubunda yer alan bireylerin 1-2 yıllık aralarla tarama testleri planlanmalıdır [21, 23].

Toplam Riskin Hesaplanması

KAH' dan korunmada tedavi hedeflerini belirlerken, kişinin risk sınıflamasının yapılması, en kritik basamaktır (Tablo 2). Tanimlanan klasik risk faktörlerinin ışığında, risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılır [24, 25].

Tablo 2. Risk Sınıflaması

Düşük Risk*	En fazla 2 risk faktörü varlığı
Orta Risk**	≥ 3 risk faktörü varlığı, <50 yaş Metabolik sendrom
Yüksek Risk	Aterosklerotik damar hastalığı Diabetes mellitus, ≥ 50 yaş Metabolik sendrom***

* Aterosklerotik Damar Hastalığı, Diabetes Mellitus, Metabolik Sendrom hariç.

** Aterosklerotik Damar Hastalığı, Diabetes Mellitus hariç olup, <50 yaş Metabolik sendrom dahildir.

*** Erkekte yaşın ≥ 50 olması, kadında ise yaşın ≥ 50 ve TK/HDL-K oranının ≥ 5 olması [3].

Düşük Risk Grubu

Bu kişilerde on yılda koroner kalp hastalığı gelişme olasılığı %10' un altındadır. Risk faktörü olmayan veya en fazla 2 risk faktörü olan bireyler bu grupta yer alır.

Orta Risk Grubu

Bu gruptaki kişilerde on yılda koroner kalp hastalığı gelişme riski yaklaşık %10-20 arasındadır. Bu grubu, henüz koroner kalp hastalığı gelişmemiş ve üç veya daha fazla risk faktörüne sahip bireyler oluşturur. Yüksek risk grubuna girmeyen metabolik sendromlu hastalar da bu grupta yer alır.

Yüksek Risk Grubu

Bu gruptaki bireylerde on yılda koroner kalp hastalığı gelişme riski %20' nin üzerindedir. Risk faktörleri ile en yoğun mücadele edilmesi gereken bu grup aşağıdaki klinik durumları içerir:

- Koroner kalp hastalığı veya diğer bir aterosklerotik damar hastalığının bulunması,
- Periferik Damar Hastalığı,
- Karotis Arter Hastalığı,
- Abdominal Aort Anevrizması,
- Diabetes Mellitus,
- Metabolik sendromu olan erkekte yaşın ≥ 50 olması, kadında ise yaşın ≥ 50 ve TK/HDL-K oranının ≥ 5 olması. Bu grupta TK/HDL-K oranının ≥ 5 olması TEKHARF çalışması ile ortaya konulmuş olan ve ülkemize özgü bir risk verisidir [3].

Yeni Risk Faktörleri

Koroner Arter Hastalığının oluşumunda son yıllarda yapılan birçok çalışma ve metaanalizlerin ortaya koyduğu homosistein, Lp(a), trombotik ve inflamatuar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır [14, 26].

Hiperhomosisteinemi

Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein seviyesi daha yüksektir. Menapoz sonrası kadınlarda da homosistein plazma seviyesi yükselir [27]. Hiperhomosisteinemi sigara, kahve tüketimi ve sedanter hayat gibi birçok durumda olabilir. Metilen tetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) enzim eksikliği, homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR geni kromozom 1p36' da lokalizedir [28]. MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki sitozin yerine timin (C → T) değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir. Bu polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır [27, 28]. Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Homosistein plazmada metabolize oldu-

ğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarını artırır. Ayrıca damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonuna da yol açmaktadır. Ek olarak homosistein, koagülasyon sisteminin birçok faktörlerini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır [28, 29]. Yapılmış metaanalizler incelendiğinde hiperhomosisteineminin artmış vasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Homosistein yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu ama diğer klasik risk faktörleri ile birlikteliğinin hastalık oluşumunu belirginleştiridiği saptanmıştır [28]. Yine benzer çalışmalarla MI riskinin arttığı fakat homosistein plazma seviyesi azaltıldığı takdirde riskin azaldığı gözlemlenmiştir [28, 30].

C-Reaktif Protein

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun anahtar bir rol oynadığını rapor etmiştir. Aterosklerozun başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede, inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki bu ilişkinin saptanması, inflamatuvlar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede ki rolünü gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. CRP karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir. CRP sentezi, hepatositler tarafından IL-6 tarafından uyarılır. C-reaktif proteinin ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da gerçekleştirildiği saptanmıştır. CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuv olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuv durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artıldığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlılı CRP (hsCRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur [26, 31, 34]. Sonuç olarak yüksek hsCRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir ve hsCRP değerlerinin tespiti, klasik risk yaklaşımına ek yarar sağlayabilir.

Fibrinojen

Karaciğerde megakaryositler tarafından plazma proteini olarak sentezlenen fibrinojen, koagülasyon yolağında önemli rolü olan bir akut faz reaktanıdır. Plazma fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi belirlenmiştir. Diğer inflamatuvlar belirteçlere nazaran, inflamatuv olaylardan daha az etkilenir. Bu nedenle KAH için daha spesifik bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Ancak fibrinojen düzeyini düşürecek bir ilaç henüz mevcut değildir [26, 32, 34].

Lipoprotein (a)

Lp(a), LDL kolesterol ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir [33]. Lipid içeriği LDL ile aynı olup, apoprotein tipi incelendiğinde LDL ve HDL arasında bir dansiteye sahiptir. Ateroskleroz patogenezindeki rolü hala tartışmalı olsa da, birçok prospektif çalışma ve bu çalışmaların metaanalizinde Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir [26, 33].

Lp(a) düzeylerinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan KAH' ni ortaya koymada klinik bir önemi olduğu rapor edilmiştir ve Lp(a) düzeyleri yüksek çıkan bireylerin mutlaka aile bireyleri-

nin de taranması önerilmektedir. Kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiş olsa da, Lp(a) düzeylerini düşürecek spesifik bir ilaç mevcut değildir [26, 33].

Sonuç

Tetkik ve tedavi yöntemlerinin teknolojik gelişimi nedeniyle, ortalaması yaşam süresi uzamış ve tekrarlayan kardiyovasküler olay görülme sıklığı arımıştır. Böylece endüstrileşmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada KAH en fazla ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmakta ve uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri dikkate alındığında yüksek bir maliyet oluşturmaktadır. Modern tıbbın tedavi öncesi kardiyovasküler risk analizi, koruyucu ve tedavi edici müdahalelere başlamadan önce, tüm klasik risk faktörleri göz önünde bulundurularak yapılması gereken ilk basamak işlemidir. Bu değerlendirme ile risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi, asemptomatik kişilerde hastalık oluşmasının önlenmesini (primer korunma) ve hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesini (sekonder korunma) sağlamak için anahtar rol oynamaktadır. Bu aşamada terapötik hayat tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler koruyucu tedaviler mutlaka bireysel olarak belirlenmelidir.

Bunun yanı sıra geleneksel risk faktörleri, kardiyovasküler hastalıkların ciddiyeti, seyri ve iskemik semptomların ortaya çıkışına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu durum, koruyucu ve tedavi edici stratejileri geliştirebilmek için geleneksel risk faktörlerine ek olarak diğer yeni risk faktörlerinin de dikkate alınmasını gerektirmektedir. Ayrıca gen polimorfizmleri başta olmak üzere, geleceğin risk belirleyicilerinin araştırılması ve keşfi, KAH ile mücadelede önemli katkılar sağlayacaktır.

Çıkar Çıkışı ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372(9638):570-84.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
- Onat A, Kahraman G, Özçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24(1):8-15.
- Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(Suppl.1):1-6.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89(5):2462-78.
- Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1177-8.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimal interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105(21):2504-11.
- Zoghi M, Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2(2):142-7.
- Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(4):383-9.
- Zengin E, Chalajour F, Gehling UM, Ito WD, Treede H, Lauke H et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development* 2006;133(8):1543-51.
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1983-92.
- Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):547-51.
- Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):917-38.
- Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P535-97.
- Bazzano LA, He J, Muntner P, Vuppurturi S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138(11):891-7.
- Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25(3):199-211.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- Brewer HB, Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 2004;350(15):1491-4.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 (Suppl. 2):1-40.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
- Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med* 2003;5(4):269-85.
- Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation* 2004;110(13):1868-73.
- Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. *Circulation* 2004;110(14):2066-71.
- Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Eur J Gen Pract* 2006;12(4):148-55.
- Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37(Suppl. 2):1-10.
- Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Türk Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011;4(2):16-20.
- Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2001;4(2):493-7.
- Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet* 2008;49(3):267-82.
- McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130(Suppl.2):369-72.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325(7374):1202.
- Yıldırır A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(6):360-71.
- Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. *Eur J Epidemiol* 1992;8(Suppl. 1):83-7.
- Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27(7):483-90.